



## Pyrrolidine and piperidine-2-carboxylic acid derivatives

B5

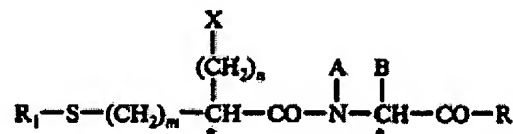
**Patent number:** FR2372804  
**Publication date:** 1978-06-30  
**Inventor:** ONDETTI MIGUEL ANGEL  
**Applicant:** SQUIBB & SONS INC (US)  
**Classification:**  
 - international: C07C149/10; C07C149/32; A61K31/195; A61K31/395;  
 C07D207/04; C07D211/06  
 - european: C07C153/09C, C07D207/16, C07D207/46, C07D209/20,  
 C07D211/60, C07D233/54C2D5  
**Application number:** FR19770035941 19771129  
**Priority number(s):** US19760747282 19761203

## Also published as:

 US4154736 (A1)  
 US4128721 (A1)  
 US4127729 (A1)  
 US4091024 (A1)  
 JP53071015 (A)

more &gt;&gt;

Abstract not available for FR2372804  
 Abstract of correspondent: **US4091024**  
 New derivatives of amino acids which have the  
 general formula are useful as angiotensin  
 converting enzyme inhibitors.




---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 77 35941**

(54) Dérivés d'amino-acides, en tant qu'agents anti-hypertension.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). C 07 C 149/10; A 61 K 31/195, 31/395;  
C 07 C 149/32; C 07 D 207/04, 211/06.

(22) Date de dépôt ..... 29 novembre 1977, à 16 h 11 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée aux Etats-Unis d'Amérique  
le 3 décembre 1976, n. 747.282 au nom de Miguel Angel Ondetti.*

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 26 du 30-6-1978.

(71) Déposant : E.R. SQUIBB & SONS, INC. Société constituée selon les lois de l'Etat  
de Delaware, USA, résidant aux Etats-Unis d'Amérique.

(72) Invention de : Miguel Angel Ondetti.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : William Joseph Rezac, Ladas, Parry, Von Gehr, Goldsmith et Deschamps,  
7, rue de la Paix, 75002 Paris.

5



10

$R_1$  est un atome d'hydrogène ou un groupement alcanoyle, benzoyle ou



20

30

35

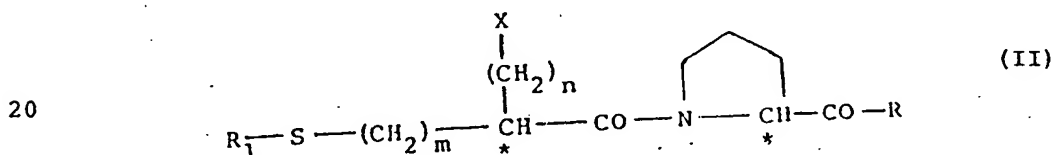
40

glycine, alanine, leucine, thréonine, phénylglycine, phénylalanine, lysine, arginine, glutamine, histidine, méthionine, sérine, cystéine, tyrosine, valine, asparagine, acide glutamique, proline, hydroxyproline ou tryptophane, sont préférés de manière générale.

- 5 Les variantes nettement préférées sont les composés de formule I dans laquelle R est un groupement hydroxy,  $R_1$  est un atome d'hydrogène ou un groupement alcanoyale inférieur (en particulier un atome d'hydrogène ou un groupement acétyle) ;

- 10 X est un groupement alcoxycarbonyle inférieur ou carba-  
moyle ; A est un atome d'hydrogène ou se réunit avec B en un cycle à 5 ou 6 chaînons, en particulier un cycle à 5 chaînons ; B est un groupement alkyle inférieur, amino-alkylène inférieur ou phényl-alkylène inférieur ou se réunit dans un cycle avec A, en particulier un cycle à 5 chaînons ; m est 1 ; et n est 1 ou 2.

- 15 On préfère particulièrement les composés de formule I qui proviennent de la proline et ont la formule



où les symboles ont les mêmes significations préférées que ci-dessus.

- 25 Les groupements alkyle inférieur représentés par toutes les variables comprennent les radicaux hydrocarbonés à chaîne droite et ramifiée allant de méthyle à heptyle, par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, isopentyle, etc... Les groupements alkylène inférieur
- 30 sont du même type et ont de 1 à 7 atomes de carbone. De même, les groupements alcoxy inférieur sont du même type avec une liaison sur un atome d'oxygène, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, t-butoxy, etc... On préfère les éléments en  $C_1$ - $C_4$ , en particulier en  $C_1$ - $C_2$ , de tous les types. Le groupement
- 35 phénylméthyle est le groupement phényl-alkylène inférieur préféré et les groupements méthoxy et t-butoxy sont les groupements alcoxy inférieur préférés. Les groupements alcanoyale inférieur sont les radicaux acyle des acides gras inférieurs (jusqu'à 7 atomes de carbone), par exemple acétyle, propionyle, butyryle, etc..., le
- 40 groupement acétyle étant préféré.

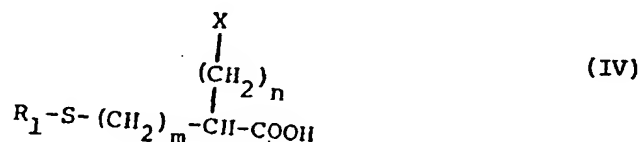
Les groupements carbamoyle N-substitués représentés par X sont des radicaux carbamoyle portant sur l'atome d'azote un substituant alkyle inférieur ou phényl-alkylène inférieur.

On peut obtenir les produits de formule I et des sous-  
5 groupes préférés par divers procédés de synthèse.

Selon un procédé préféré, on acyle l'acide de  
formule III



10 dans laquelle A et B sont tels que définis précédemment et R est un groupement hydroxy, avec un acide de formule



15

dans laquelle  $\text{R}_1$ , m et n ont la définition donnée précédemment et X est autre qu'un groupement carboxy, par l'un quelconque des modes  
20 opératoires connus dans lesquels on active l'acide IV, avant réaction avec l'acide III, par formation d'un anhydride mixte, d'un anhydride symétrique, d'un chlorure d'acide, d'un ester actif, par action du réactif K de Woodward, du N,N'-carbonylbisimidazole, de la EEDQ (N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine), etc...

25 Quand R est un groupement alcoxy inférieur, on peut utiliser ces procédés connus ou d'autres procédés connus de copulation de tels groupements. [Pour une étude de ces procédés, voir Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Vol. XV, parties 1 et 2 (1974)].

On peut également obtenir les composés de formule I dans  
30 laquelle X est  $-\text{CONH}_2$  et R est un groupement hydroxy, par ammonolyse des composés de formule I dans laquelle X est un groupement alcoxycarbonyl inférieur.

On peut également obtenir les composés de formule I dans  
laquelle m est 0, par acylation de l'acide de formule II avec un  
35 acide de formule



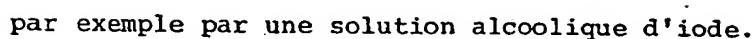
5



est On obtient les disulfures de formule I dans laquelle  $R_1$



25



Les produits de formule I possèdent deux atomes de carbone asymétriques. Ces atomes de carbone sont indiqués par un astérisque dans la formule I. Les composés existent donc sous formes diastéréoisomères ou sous formes de mélanges racémiques. Toutes ces formes font partie du domaine de l'invention. Les synthèses décrites précédemment peuvent utiliser le racémique ou l'un des énantiomères comme substance de départ. Quand on utilise dans la synthèse la substance de départ racémique, les stéréoisomères obtenus dans le produit peuvent être séparés par des procédés classiques de chromatographie ou de cristallisation fractionnée. En général, l'isomère L par rapport à l'atome de carbone de l'acide aminé constitue la forme isomère préférée.

Les composés de cette invention forment des sels basiques avec diverses bases minérales et organiques qui font également partie du domaine de l'invention. Ces sels comprennent les sels d'ammonium, les sels de métaux alcalins comme les sels de sodium et de potassium (que l'on préfère), les sels de métaux alcalino-terreux comme les sels de calcium et de magnésium, les sels formés avec des bases organiques, par exemple le sel de dicyclohexylamine, les sels de benzathine, de N-méthyl-D-glucamine, d'hydrabamine, les sels formés avec des amino-acides comme l'arginine, la lysine, etc...

10 On préfère les sels physiologiquement acceptables et non toxiques, bien que d'autres sels soient également utilisables par exemple pour isoler ou purifier le produit.

On forme les sels de manière classique en faisant réagir la forme acide libre du produit avec un ou plusieurs équivalents de la base appropriée fournissant le cation désiré, dans un solvant ou un milieu dans lequel le sel est insoluble, ou dans l'eau et en éliminant l'eau par lyophilisation. En neutralisant le sel par un acide insoluble comme une résine échangeuse de cation sous forme hydrogène [par exemple, une résine polystyrène-acide sulfonique, Dowex 50 (Mikes, Laboratory Handbook of Chromatographic Methods (Van Nostrand, 1961), page 256] ou avec un acide aqueux et extraction par un solvant organique, par exemple l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane, etc., on peut obtenir la forme acide libre et, si on le désire, on forme un autre sel.

25 On trouvera des détails expérimentaux supplémentaires dans les exemples qui constituent des modes de réalisation préférés et qui servent également de modèles pour la préparation d'autres composés du groupe.

Les composés de cette invention inhibent la transformation du décapeptide angiotensine I en angiotensine II et sont donc utiles pour réduire ou soulager l'hypertension due à l'angiotensine. L'action de l'enzyme, la rénine, sur l'angiotensinogène qui est une pseudoglobuline du plasma sanguin, produit l'angiotensine I. L'angiotensine I est transformée en angiotensine II par l'enzyme de transformation de l'angiotensine. L'angiotensine II est une substance vasomotrice active qui a été considérée comme l'agent responsable de diverses formes de l'hypertension chez diverses espèces mammifères, par exemple les rats, les chiens, etc... Les composés de cette invention interviennent dans la séquence angiotensinogène

40 → angiotensine I → angiotensine II, en inhibant l'enzyme de

transformation de l'angiotensine et en réduisant ou en éliminant la formation de la substance vasomotrice, l'angiotensine II.

On peut mesurer in vitro l'inhibition de l'enzyme de transformation de l'angiotensine par les composés de formule I, avec de l'enzyme de transformation de l'angiotensine isolée de poumons de lapin, suivant le mode opératoire décrit par Cushman and Cheung [Biochem. Pharmacol., 20, 1637 (1971)], et avec un essai sur un muscle lisse excisé [E. O'Keefe, et al., Federation Proc. 31, 511 (1972)], essais dans lesquels ces composés se sont révélés être des inhibiteurs puissants de l'activité contractile de l'angiotensine I et des agents de renforcement de l'activité de contraction de la bradykinine.

L'administration à un mammifère hypertendu d'une composition contenant un composé de formule I ou une combinaison de composés de formule I ou de leurs sels physiologiquement acceptables soulage ou réduit l'hypertension due à l'angiotensine. Une seule dose, ou de préférence deux à quatre doses quotidiennes séparées, fournies à raison de 5 à 1000 mg par kilogramme et par jour, de préférence environ 10 à 500 mg par kilogramme et par jour, est appropriée pour réduire la tension sanguine. Les expériences modèles sur animaux décrites par S.L. Engel, T.R. Schaeffer, M.H. Waugh and B. Rubin, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 143, (1973), servent de guide utilisable.

La substance est de préférence administrée par voie orale, mais on peut également utiliser les voies d'administration parentérales comme les voies sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse ou intrapéritonéale.

Les composés de cette invention peuvent être utilisés pour obtenir la réduction de la tension sanguine, dans des compositions comme des comprimés, des capsules ou des élixirs pour l'administration par voie orale ou en solutions ou suspensions stériles pour l'administration parentérale. On mélange environ 10 à 500 mg d'un composé ou d'un mélange de composés de formule I ou de leurs sels physiologiquement acceptables, avec un véhicule, un support, un excipient, un liant, un agent de conservation, un stabilisant, un aromatisant, etc... physiologiquement acceptables, dans une forme posologique unitaire comme le demande l'usage pharmaceutique courant. La quantité de substance active dans de telles compositions ou préparations est telle que l'on obtient une dose appropriée dans l'intervalle indiqué.



Les exemples suivants sont représentatifs de l'invention. Toutes les températures sont en degrés Celsius.

EXEMPLE 1

Acide 3-acétylthio-2-méthoxycarbonylméthylpropanoïque

5 On chauffe au bain de vapeur pendant 2 heures un mélange de 12,5 g d'acide thiolacétique et de 17,1 g d'acide 3-méthoxycarbonyl-2-méthylène-2-propanoïque. On concentre le mélange réactionnel sous vide et on dissout le résidu dans 125 ml d'acétate d'éthyle et 1'on ajoute 35 ml de dicyclohexylamine. On filtre les cristaux, on  
10 les sèche et on les recristallise dans l'acétate d'éthyle, ce qui donne 37,8 g, p.f. 120-121°. On transforme ce sel de dicyclohexylammonium de l'acide 3-acétylthio-2-méthoxycarbonylméthylpropanoïque en acide libre par répartition entre un système d'acétate d'éthyle et de bisulfate de potassium aqueux à 10%.

EXEMPLE 2

Ester t-butylique de la 1-[3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)-propanoyl]-L-proline

A une solution de 1,71 g d'ester t-butylique de L-proline et de 1,35 g de 3-hydroxybenzotriazole dans 15 ml de dichloro-  
20 méthane, on ajoute 2,06 g de dicyclohexylcarbodiimide et 2,2 g d'acide 3-acétylthio-2-méthoxycarbonylméthylpropanoïque. Après 18 heures d'agitation à la température ambiante, on filtre le précipité qui s'est formé, on lave le filtrat à neutralité, on le sèche et on le concentre à siccité, ce qui donne 3,7 g de l'ester t-  
25 butylique de la 1-[3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)-propanoyl]-L-proline, Rf : 0,8 (gel de silice, acétate d'éthyle).

EXEMPLE 3

1-[3-(Acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-proline

On dissout 2,9 g de l'ester t-butylique de la 1-[3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-proline dans un  
30 mélange de 17,5 ml d'acide trifluoroacétique et de 8,4 ml d'anisole. Après une heure de conservation à la température ambiante, on chasse sous vide l'excès d'acide trifluoroacétique et l'on précipite le résidu deux fois dans un mélange d'éther et d'hexane, ce qui  
35 donne 2,1 g de 1-[3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)-propanoyl]-L-proline, Rf = 0,4 (gel de silice, mélange 75:25 de benzène et d'acide acétique).

EXEMPLE 4

1-[3-Mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-proline

40 On dissout 2,1 g de 1-[3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonyl-

méthyl)propanoyl]-L-proline dans un mélange de 35 ml d'eau et de 35 ml d'ammoniaque concentré sous couverture d'argon. Après 20 minutes, on refroidit la solution dans un bain de glace, on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, on la sature de chlorure de sodium et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche la couche organique et on la concentre à siccité sous vide, ce qui donne 1,1 g de 1-[3-mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)-propanoyl]-L-proline que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice (mélange 75:25 de benzène et d'acide acétique).  $R_f$  : 0,35 (gel de silice, mélange 75:25 de benzène et d'acide acétique).

#### EXEMPLE 5

##### 1-[2-Carboxyméthyl-3-mercaptopropanoyl]-L-proline

A une solution de 3 g de 1-[3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-proline dans 60 ml de méthanol, on ajoute 60 ml d'hydroxyde de sodium N. Après 4 heures, on applique la solution sur une colonne de résine échangeuse d'ion Dowex 50 sous forme hydrogène, et on élue la substance désirée avec de l'eau, ce qui donne 2,3 g de 1-[2-carboxyméthyl-3-mercaptopropanoyl]-L-proline,  $R_f$  : 0,2 (gel de silice, mélange 75:25 de benzène et d'acide acétique).

#### EXEMPLE 6

##### 1-[2-Carbamoyleméthyl-3-mercaptopropanoyl]-L-proline

A) On dissout 2,1 g de 1-[3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-proline dans un mélange de 40 ml d'eau et de 40 ml d'ammoniaque concentré. Après 1 heure, on concentre le mélange réactionnel au tiers de son volume initial et on l'applique sur une colonne de résine Dowex 50 sous forme hydrogène. On élue le produit avec de l'eau. On extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle puis on concentre à siccité, ce qui donne 1,4 g de 1-[2-carbamoyleméthyl-3-mercaptopropanoyl]-L-proline,  $R_f$  : 0,50 (gel de silice, mélange chloroforme:méthanol: acide acétique: eau).

B) On dissout 1,2 g de 1-[2-carbamoyleméthyl-3-acétylthiopropionoyl]-L-proline dans un mélange de 20 ml d'eau et de 20 ml d'ammoniaque concentré. Au bout de 15 minutes, on traite le mélange réactionnel comme décrit dans A ci-dessus et l'on obtient la 1-[2-carbamoyleméthyl-3-mercaptopropanoyl]-L-proline.

#### EXEMPLE 7

##### Acide 3-acétylthio-2-carbamoyleméthylpropionique

En substituant l'acide 3-carbamoyle-2-méthylènepropionique à l'acide 3-méthoxycarbonyl-2-méthylènepropionique du mode opéra-

toire de l'Exemple 1, on obtient l'acide 3-acétylthio-2-carbamoylméthylpropanoïque, p.f. 110-111°C.

#### EXEMPLE 8

##### Acide 3-acétylthio-2-cyanométhylpropanoïque

5 On ajoute 1,03 g de dicyclohexylcarbodiimide à une solution de 1,02 g d'acide 3-acétylthio-2-carbamoylméthylpropanoïque dans 18 ml de pyridine. Après 5 heures d'agitation à la température ambiante, on filtre le précipité et on concentre le filtrat à siccité, on dissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle et on  
10 l'extrait avec du bicarbonate aqueux saturé. On acidifie la phase aqueuse et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche cette couche organique et on la concentre à siccité. On cristallise le résidu, l'acide 3-acétylthio-2-cyanométhylpropanoïque, dans un mélange d'éther et d'hexane, p.f. 110-112°.

#### EXEMPLE 9

##### Ester de N-hydroxysuccinimide de l'acide 3-acétylthio-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoïque

A une solution de 5,5 g d'acide 3-acétylthio-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoïque et de 2,9 g de N-hydroxysuccinimide dans  
20 100 ml de tétrahydrofurane refroidie dans un bain de glace, on ajoute 5,15 g de dicyclohexylcarbodiimide. On agite le mélange réactionnel pendant 15 heures à 5°, on le filtre et on concentre le filtrat à siccité sous vide, ce qui donne l'ester de N-hydroxysuccinimide de l'acide 3-acétylthio-2-(méthoxycarbonylméthyl)-  
25 propanoïque.

#### EXEMPLE 10

##### 1-[2-(Carbamoylméthyl)-3-(acétylthio)propanoyl]-L-proline

En substituant l'acide 3-acétylthio-2-(carbamoylméthyl)propanoïque à l'acide 3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoïque dans le mode opératoire de l'Exemple 2 puis en soumettant le produit au mode opératoire de l'Exemple 3, on obtient l'ester t-butylique de la 1-[2-(carbamoylméthyl)-3-(acétylthio)propanoyl]-L-proline et la 1-[2-(carbamoylméthyl)-3-(acétylthio)propanoyl]-L-proline.

#### EXEMPLE 11

##### Acide 3-acétylthio-2-[(N-butylcarbamoyl)méthyl]propanoïque

En substituant l'acide 3-(N-butylcarbamoyl)-2-méthylène-propanoïque à l'acide 3-méthoxycarbonyl-2-méthylène-propanoïque dans le mode opératoire de l'Exemple 1, on obtient l'acide 3-acétylthio-2-[(N-butylcarbamoyl)méthyl]propanoïque.

EXEMPLE 121-[3-(Acétylthio)-2-[(N-butylcarbamoyl)méthyl]propanoyl]-L-proline

- En substituant l'acide 3-(acétylthio)-2-[(N-butylcarbamoylméthyl)propanoïque] à l'acide 3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoïque dans le mode opératoire de l'Exemple 2 puis en soumettant le produit au mode opératoire de l'Exemple 3, on obtient la 1-[3-(acétylthio)-2-[(N-butylcarbamoyl)méthyl]propanoyl]-L-proline.

EXEMPLE 1310 Acide 2-méthylène-4-(éthoxycarbonyl)butyrique

- On chauffe au bain de vapeur pendant une heure et demie un mélange de 40 g d'acide 2-méthylèneglutarique [Ber. 34, 427 (1901)] et 80 ml de chlorure d'acétyle. On chasse sous vide (75°) l'excès de chlorure d'acétyle et on évapore le résidu dans du toluène deux fois. On dissout enfin le résidu dans de l'éthanol et on le chauffe au bain de vapeur pendant une heure. On concentre le mélange réactionnel à siccité pour obtenir l'acide 2-méthylène-4-(éthoxycarbonyl)butyrique.

EXEMPLE 1420 1-[2-Mercaptométhyl-4-(éthoxycarbonyl)butanoyl]-L-proline

- En substituant l'acide 2-méthylène-4-(éthoxycarbonyl)butyrique à l'acide 3-méthoxycarbonyl-2-méthylèneglutarique dans le mode opératoire de l'Exemple 1 puis en soumettant le produit au mode opératoire des Exemples 2, 3 et 4, on obtient l'acide 2-acétylthiométhyl-4-(éthoxycarbonyl)butyrique, l'ester t-butylique de la 1-[2-(acétylthio)méthyl-4-(éthoxycarbonyl)butanoyl]-L-proline, la 1-[2-(acétylthiométhyl)-4-(éthoxycarbonyl)butanoyl]-L-proline et la 1-[2-mercaptométhyl-4-(éthoxycarbonyl)butanoyl]-L-proline.

30

EXEMPLE 151-[3-Mercapto-2-(cyanométhyl)propanoyl]-L-proline

- En substituant l'acide 3-acétylthio-2-cyanométhylpropanoïque à l'acide 3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoïque dans le mode opératoire de l'Exemple 2 puis en soumettant le produit aux modes opératoires des Exemples 3 et 4, on obtient l'ester t-butylique de la 1-[3-(acétylthio)-2-(cyanométhyl)propanoyl]-L-proline, la 1-[3-(acétylthio)-2-(cyanométhyl)propanoyl]-L-proline et la 1-[3-mercapto-2-(cyanométhyl)propanoyl]-L-proline.

40

En traitant ce produit par un équivalent d'une solution

d'hydroxyde de sodium puis en éliminant l'eau par lyophilisation, on obtient le sel de sodium.

#### EXEMPLE 16

1,1'-[Dithiobis-[2-(méthoxycarbonylméthyl)-3-propanoyl]]-bis-L

5 proline

A une solution de 1 g de 1-[3-mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-proline dans 20 ml d'eau, on ajoute une solution alcoolique d'iode jusqu'à persistance de la couleur jaune tout en maintenant le pH entre 5 et 7 par addition soigneuse d'hydroxyde de sodium N. On enlève la couleur jaune par addition de quelques  
10 gouttes de thiosulfate de sodium aqueux et, après acidification avec de l'acide chlorhydrique concentré, on extrait le mélange réactionnel avec de l'acétate d'éthyle. On sèche la couche organique et on la concentre à siccité sous vide, ce qui donne la 1,1'-  
15 [dithiobis-[2-(méthoxycarbonylméthyl)-3-propanoyl]]-bis-L-proline.

#### EXEMPLE 17

N<sup>α</sup>-[3-(Acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-arginine

On ajoute goutte à goutte une solution de 1,67 g de l'ester de N-hydroxysuccinimide de l'acide 3-(acétylthio)-2-  
20 (méthoxycarbonylméthyl)propanoïque dans 17 ml d'éthanol, à une solution de 0,9 g de L-arginine et de 1,26 g de bicarbonate de sodium dans 12 ml d'eau. On agite le mélange à la température ambiante pendant 16 heures puis on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On applique la couche aqueuse sur une colonne de résine  
25 Dowex 50 sous forme hydrogène et on l'élue avec de l'eau jusqu'à ce qu'on n'élue plus de substance acide. On élue ensuite la N<sup>α</sup>-[3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-arginine avec un tampon pyridine-acétate à pH 6,5.

#### EXEMPLE 18

30 N<sup>α</sup>-[3-Mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-arginine

A une solution de 1,9 g de N<sup>α</sup>-[3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-arginine dans 10 ml de méthanol, on ajoute 0,56 g de méthylate de sodium. Après 10 minutes, on applique la solution à une colonne de résine de Dowex 50 et on  
35 lave la colonne avec de l'eau jusqu'à ce qu'on n'élue plus de matériau acide. On élue ensuite la N<sup>α</sup>-[3-mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-arginine avec un tampon de pyridine et d'acétate de pH 6,5.

#### EXEMPLE 19

40 N<sup>α</sup>-[3-Mercapto-2-(carbamoylméthyl)propanoyl]-L-arginine

En substituant la  $N^{\alpha}$ -[3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-arginine à la 1-[3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-proline dans le mode opératoire de l'Exemple 6A, puis en isolant le produit avec une résine Dowex 50  
5 comme décrit dans le mode opératoire de l'Exemple 17, on obtient la  $N^{\alpha}$ -[3-mercapto-2-(carbamoylméthyl)propanoyl]-L-arginine.

#### EXEMPLE 20

##### $N^{\alpha}$ -[3-Mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-histidine

En substituant la L-histidine à la L-arginine dans le  
10 mode opératoire de l'Exemple 17 puis en soumettant le produit au mode opératoire de l'Exemple 18, on obtient la  $N^{\alpha}$ -[3-(acétylthio)-2-méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-histidine et la  $N^{\alpha}$ -[3-mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-histidine.

#### EXEMPLE 21

##### $N^{\alpha}$ -[3-Mercapto-2-(carbamoylméthyl)propanoyl]-L-histidine

En substituant la  $N^{\alpha}$ -[3-(acétylthio)-2-méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-histidine à la  $N^{\alpha}$ -[3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-arginine dans le mode opératoire de l'Exemple 19, on obtient la  $N^{\alpha}$ -[3-mercapto-2-(carbamoylméthyl)-  
20 propanoyl]-L-histidine.

#### EXEMPLE 22

##### N-[3-Mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-alanine

En substituant l'ester t-butylique de la L-alanine à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de  
25 l'Exemple 2 puis en soumettant le produit au mode opératoire des Exemples 3 et 4, on obtient la N-[3-mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-alanine.

#### EXEMPLE 23

##### N-[2-(Carbamoylméthyl)-3-mercaptopropanoyl]-L-alanine

En substituant l'ester t-butylique de la L-alanine à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'Exemple 2, puis en soumettant le produit aux modes opératoires des Exemples 3 et 6, on obtient la N-[2-(carbamoylméthyl)-3-mercaptopropanoyl]-L-alanine.

35

#### EXEMPLE 24

##### N-[3-Mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-asparagine

En substituant l'ester t-butylique de la L-asparagine à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'Exemple 2, puis en soumettant le produit au mode opératoire des  
40 Exemples 3 et 4, on obtient la N-[3-mercapto-2-(méthoxycarbonyl-

méthyl)propanoyl]-L-asparagine.

#### EXEMPLE 25

##### N-[2-(Carbamoylméthyl)-3-mercaptopropanoyl]-L-glutamine

- En substituant l'ester t-butylique de la L-glutamine à  
 5 l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de  
 l'Exemple 2 puis en soumettant le produit aux modes opératoires des  
 Exemples 3 et 6A, on obtient la N-[2-(carbamoylméthyl)-3-mercapto-  
 propanoyl]-L-glutamine.

#### EXEMPLE 26

- 10 Acide N-[3-mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-  
aspartique

- En substituant l'ester di-t-butylique de l'acide L-  
 aspartique à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode  
 opératoire de l'Exemple 2 puis en soumettant le produit aux modes  
 15 opératoires des Exemples 3 et 4, on obtient l'acide N-[3-mercapto-  
 2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-aspartique.

#### EXEMPLE 27

##### Acide N-[2-(carbamoylméthyl)-3-mercaptopropanoyl]-L-glutamique

- En substituant l'ester di-t-butylique de l'acide L-  
 20 glutamique à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode  
 opératoire de l'Exemple 2, puis en soumettant le produit aux modes  
 opératoires des Exemples 3 et 6A, on obtient l'acide N-[2-(carba-  
 moylméthyl)-3-mercaptopropanoyl]-L-glutamique.

#### EXEMPLE 28

- 25 N-[3-(Acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-S-(N-éthyl-  
carbamoyl)-L-cystéine

- On ajoute goutte à goutte une solution de 1,67 g de  
 l'ester de N-hydroxysuccinimide de l'acide 3-(acétylthio)-2-  
 (méthoxycarbonylméthyl)propanoïque dans 17 ml d'éthanol, à une  
 30 solution de 1 g de S-(N-éthylcarbamoyl)-L-cystéine et de 1,26 g de  
 bicarbonate de sodium dans 12 ml d'eau. On agite le mélange à la  
 température ambiante pendant 16 heures puis on l'extrait avec de  
 l'acétate d'éthyle. On acidifie la couche aqueuse et on l'extrait  
 avec de l'acétate d'éthyle. On sèche cette seconde couche organique  
 35 et on la concentre à siccité sous vide, ce qui donne la N-[3-  
 (acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-S-(N-éthylcarba-  
 moyl)-L-cystéine.

#### EXEMPLE 29

##### N-[3-Mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-cystéine

- 40 A une solution de 1,9 g de N-[3-(acétylthio)-2-(méthoxy-

carbonylméthyl)propanoyl]-S-(N-éthylcarbamoyle)-L-cystéine dans 10 ml de méthanol, on ajoute 0,84 g de méthylate de sodium. Après 30 minutes, on dilue la solution avec de l'acide chlorhydrique 0,1 N et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche la couche  
5 organique et on la concentre à siccité sous vide, ce qui donne la N-[3-mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-cystéine.

#### EXEMPLE 30

N<sup>α</sup>-[3-(Acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-lysine

En substituant l'ester t-butylique de la N<sup>ε</sup>-t-butyloxy-carbonyl-L-lysine à l'ester t-butylique de la L-proline dans le  
10 mode opératoire de l'Exemple 3 puis en isolant avec une résine Dowex 50 comme décrit dans l'Exemple 17, on obtient la N<sup>α</sup>-[3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-lysine.

#### EXEMPLE 31

15 N<sup>α</sup>-[3-Mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-lysine

En substituant la N<sup>α</sup>-[3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-lysine à la N<sup>α</sup>-[3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-arginine dans le mode opératoire de  
l'Exemple 18, on obtient la N<sup>α</sup>-[3-mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-lysine.  
20

#### EXEMPLE 32

N<sup>α</sup>-[2-(Carbamoylméthyl)-3-mercaptopropanoyl]-L-lysine

En substituant la N<sup>α</sup>-[3-(acétylthio)-2-méthoxycarbonylméthylpropanoyl]-L-lysine à la N<sup>α</sup>-[3-acétylthio-2-méthoxycarbonylméthylpropanoyl]-L-arginine dans le mode opératoire de l'Exemple  
25 19, on obtient la N<sup>α</sup>-[2-(carbamoylméthyl)-3-mercaptopropanoyl]-L-lysine.

#### EXEMPLE 33

N-[3-Mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-méthionine

30 En substituant l'ester diphénylméthylrique de la L-méthionine à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'Exemple 2, puis en soumettant le produit aux modes opératoires des Exemples 3 et 4, on obtient la N-[3-mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-méthionine.

35 EXEMPLE 34

N-[2-(Carbamoylméthyl)-3-mercaptopropanoyl]-L-méthionine

En substituant l'ester diphénylméthylrique de la L-méthionine à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'Exemple 2 puis en soumettant le produit aux modes  
40 opératoires des Exemples 3 et 6A, on obtient la N-[2-(carbamoyl-



méthyl)-3-mercaptopropanoyl]-L-méthionine.

EXEMPLE 35

N-[3-Mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-phénylalanine

En substituant l'ester t-butylique de la L-phénylalanine à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'Exemple 2 puis en soumettant le produit aux modes opératoires des Exemples 3 et 4, on obtient la N-[3-mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-phénylalanine.

EXEMPLE 36

10 N-[2-(Carbamoylméthyl)-3-mercaptopropanoyl]-L-phénylalanine

En substituant l'ester t-butylique de la L-phénylalanine à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'Exemple 2 puis en soumettant le produit aux modes opératoires des Exemples 3 et 6A, on obtient la N-[2-(carbamoylméthyl)-3-mercaptopropanoyl]-L-phénylalanine.

EXEMPLE 37

1-[3-Mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-4-hydroxy-L-proline

En substituant l'ester p-méthoxybenzylique de la 4-hydroxy-L-proline à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'Exemple 2 puis en soumettant le produit aux modes opératoires des Exemples 3 et 4, on obtient la 1-[3-mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-4-hydroxy-L-proline.

EXEMPLE 38

25 Acide 1-[2-carbamoylméthyl-3-mercaptopropanoyl]-5-hydroxy-L-pipécolique

En substituant l'acide 5-hydroxy-L-pipécolique à la S-(N-éthylcarbamoyl)-L-cystéine dans le mode opératoire de l'Exemple 28, puis en soumettant le produit au mode opératoire de l'Exemple 6A, on obtient l'acide 1-[2-carbamoylméthyl-3-mercaptopropanoyl]-5-hydroxy-L-pipécolique.

EXEMPLE 39

Acide 1-[3-mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-pipécolique

35 En substituant l'ester t-butylique de l'acide L-pipécolique (préparé à partir de l'acide L-pipécolique comme décrit pour la L-proline) à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'Exemple 2 puis en soumettant le produit aux modes opératoires des Exemples 3 et 4, on obtient l'acide 1-[3-mercapto-  
40 2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-pipécolique.

EXEMPLE 40N-[3-Mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-sérine

- En substituant l'ester t-butylique de la O-t-butyl-L-sérine à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'Exemple 2 puis en soumettant le produit aux modes opératoires des Exemples 3 et 4, on obtient la N-[3-mercaptopropanoyl]-L-sérine.

EXEMPLE 41N-[2-(Carbamoylméthyl)-3-mercaptopropanoyl]-L-thréonine

- En substituant l'ester t-butylique de la O-t-butyl-L-thréonine à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'Exemple 2 puis en soumettant le produit aux modes opératoires des Exemples 3 et 6A, on obtient la N-[2-(carbamoylméthyl)-3-mercaptopropanoyl]-L-thréonine.

EXEMPLE 42N-[3-Mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-tyrosine

- En substituant la L-tyrosine à la S-(N-éthylcarbamoyl)-L-cystéine dans le mode opératoire de l'Exemple 28 puis en soumettant le produit au mode opératoire de l'Exemple 29, on obtient la N-[3-mercaptopropanoyl]-L-tyrosine.

EXEMPLE 43N<sup>α</sup>-[3-Mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-tryptophane

- En substituant le L-tryptophane à la S-(N-éthylcarbamoyl)-L-cystéine dans le mode opératoire de l'Exemple 28 puis en soumettant le produit au mode opératoire de l'Exemple 29, on obtient le N<sup>α</sup>-[3-mercaptopropanoyl]-L-tryptophane.

EXEMPLE 44N<sup>α</sup>,N<sup>α</sup>-[Dithiobis-(2-méthoxycarbonylméthyl)-3-propanoyl]-bis-L-lysine

- En substituant la N<sup>α</sup>-[3-mercaptopropanoyl]-L-lysine à la 1-[3-mercaptopropanoyl]-L-proline dans le mode opératoire de l'Exemple 16 et en isolant le produit avec une résine Dowex 50 comme décrit dans le mode opératoire de l'Exemple 18, on obtient la N<sup>α</sup>,N<sup>α</sup>-[dithiobis-(2-méthoxycarbonylméthyl)-3-propanoyl]-bis-L-lysine.

EXEMPLE 451-[2-(Benzoylthio)-3-(méthoxycarbonyl)propanoyl]-L-proline

- On dissout 5,75 g de L-proline dans 50 ml d'hydroxyde de sodium aqueux N et on refroidit la solution dans un bain de glace en agitant. On ajoute 25 ml d'hydroxyde de sodium 2N et 11,6 g de chlorure de 2-bromo-3-(méthoxycarbonyl)propionyle, dans cet ordre,

et on enlève le mélange du bain de glace et on l'agite à la température ambiante pendant une heure. On ajoute un mélange de 7,5 g d'acide thiobenzoïque et de 4,8 g de carbonate de potassium dans 50 ml d'eau et on agite le mélange pendant une nuit à la température ambiante. Après acidification avec de l'acide chlorhydrique concentré, on extrait la solution aqueuse avec de l'acétate d'éthyle et on lave la phase organique avec de l'eau, on la sèche et on la concentre à siccité, ce qui donne la 1-[2-(benzoylthio)-3-(méthoxycarbonyl)propanoyl]-L-proline.

10

EXEMPLE 461-[2-Mercapto-3-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-proline

En substituant la 1-[2-(benzoylthio)-3-(méthoxycarbonyl)propanoyl]-L-proline à la 1-[3-(acétylthio)-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-proline dans le mode opératoire de l'Exemple 4, on obtient la 1-[2-mercapto-3-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-L-proline.

15

EXEMPLE 47N-[3-Mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-N-méthyl-L-phénylalanine

20

En substituant la N-méthyl-L-phénylalanine à la S-(N-éthylcarbamoyle)-L-cystéine dans le mode opératoire de l'Exemple 28 puis en soumettant le produit au mode opératoire de l'Exemple 29, on obtient la N-[3-mercapto-2-(méthoxycarbonylméthyl)propanoyl]-N-méthyl-L-phénylalanine.

25

EXEMPLE 481-[3-Acétylthio-2-(cyanométhyl)propanoyl]-L-proline

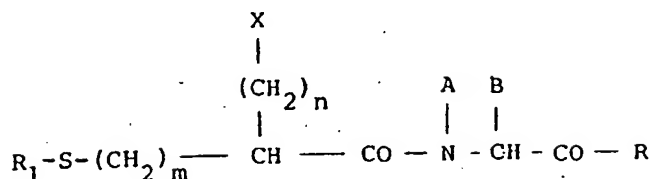
On dissout dans 25 ml de benzène 2,1 g de l'ester t-butyle de la 1-[3-acétylthio-2-(cyanométhyl)propanoyl]-L-proline et 0,500 g d'acide p-toluènesulfonique et on chauffe la solution à reflux pendant 30 minutes. On chasse le solvant sous vide, on dissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle, on le lave deux fois avec de l'eau, on le sèche et on le concentre à siccité. On chromatographie le résidu sur gel de silice avec un mélange 75:25 de benzène et d'acétate d'éthyle, on obtient 0,85 g de produit d'un  $R_f$ : 0,18 (gel de silice, mélange 75:25 de benzène et d'acide acétique).

35

REVENDICATIONS

## 1. Composé de formule

5

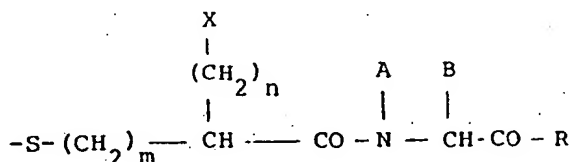


10 et ses sels

dans laquelle R est un groupement hydroxy ou alcoxy inférieur ;

$R_1$  est un atome d'hydrogène ou un groupement alcanoylé inférieur, benzoylé ou

15



20

A est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur ou hydroxy-alkylène inférieur ;

B est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, phényle, phényl-alkylène inférieur, hydroxy-alkylène inférieur, hydroxyphényl-alkylène inférieur, amino-alkylène inférieur, guanidino-alkylène inférieur, imidazolyl-alkylène inférieur, indolyl-alkylène inférieur, mercapto-alkylène inférieur, (alkyle inférieur)thio-alkylène inférieur, carbamoyl-alkylène inférieur ou carboxy-alkylène inférieur ; ou bien A et B forment un pont  $(CH_2)_p$  qui complète avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont liés un noyau non substitué ayant 5 ou 6 chaînons ou un tel noyau substitué par un groupement hydroxy ;

X est un groupement carboxy, alcoxycarbonylé inférieur, carbamoylé, carbamoylé N-substitué dont le substituant sur l'azote est un groupement alkyle inférieur ou phényl-alkylène inférieur, ou cyano ;

m est 0 ou 1 ;

n est 0, 1, 2, 3 ou 4 ; et

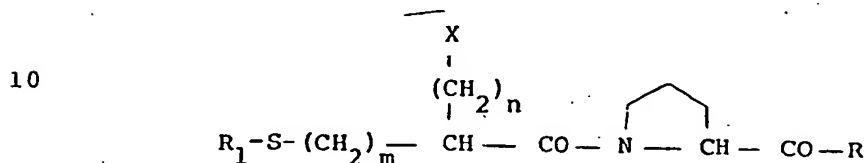
p est 3 ou 4.

40

2. Composé selon la revendication 1, où R est un groupe-

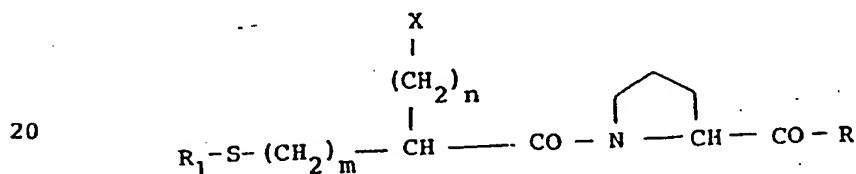
ment hydroxy ;  $R_1$  est un atome d'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur ; X est un groupement alcoxycarbonyle inférieur ou carbamoyle ; A est un atome d'hydrogène ; B est un groupement alkyle inférieur, amino-alkylène inférieur ou phényl-alkylène inférieur ;  
 5 ou A et B se réunissent pour former un cycle à 5 ou 6 chaînons ;  
 m est 1 et n est 1 ou 2.

3. Composé de formule



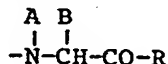
et ses sels, où R,  $R_1$ , X, m et n ont la même signification que dans  
 15 la revendication 1.

4. Composé de formule



et ses sels, où R,  $R_1$ , X, m et n sont tels que définis dans la  
 revendication 2.

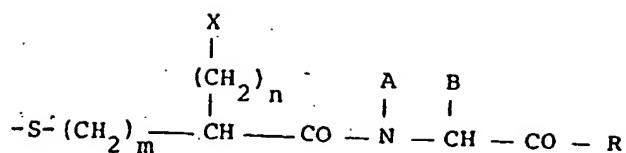
25 5. Composé selon la revendication 1, où le groupement



est le radical de la glycine, de l'alanine, de la leucine, de la  
 30 thréonine, de la phénylglycine, de la phénylalanine, de la lysine,  
 de l'arginine, de la glutamine, de l'histidine, de la méthionine, de  
 la sérine, de la cystéine, de la tyrosine, de la valine, de l'aspa-  
 ragine, de l'acide glutamique, de la proline, de l'hydroxyproline,  
 du tryptophane ou de la N-méthylphénylalanine.

35 6. Composé selon la revendication 1, où A et B forment  
 ensemble un pont  $(\text{CH}_2)_4$ , complétant un noyau à six chaînons.

7. Composé selon la revendication 1, où  $R_1$  est



5

8. Composé selon la revendication 1, où X est un groupement carboxy.

9. Composé selon la revendication 1, où X est un groupement alcoxycarbonyle inférieur.

10

10. Composé selon la revendication 1, où X est un groupement carbamoyle.

11. Composé selon la revendication 1, où X est un groupement cyano.

12. Composé selon la revendication 3, où R est un groupement hydroxy,  $R_1$  est un atome d'hydrogène, X est un groupement méthoxycarbonyle, et m et n valent chacun 1.

15

13. Composé selon la revendication 3, où R est un groupement hydroxy,  $R_1$  est un atome d'hydrogène, X est un groupement carbamoyle et m et n valent chacun 1.

20

14. Composé selon la revendication 3, où R est un groupement hydroxy,  $R_1$  est un atome d'hydrogène, X est un groupement cyano et m et n valent chacun 1.

15. Composition thérapeutiquement active comportant comme ingrédient actif un composé selon l'une quelconque des revendica-

25

tions 1 à 14.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**